



#4
5802

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 31 572.4

Anmeldetag: 2. Juli 2001

Anmelder/Inhaber: Bayer AG, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Peptidkupplungsreagenzien und Verfahren zu deren Herstellung

Priorität: 20.12.2000 DE 100 63 495.8

IPC: C 07 D, C 07 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Oktober 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Weihmayr

Peptidkupplungsreagenzien und Verfahren zu deren Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Bromthiazoliumsalze sowie Chlorthiazoliumsalze und deren Verwendung als Peptidkupplungsreagenzien, Verfahren zu deren Herstellung sowie in diesem Verfahren benötigte Zwischenprodukte.

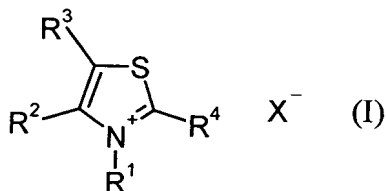
Für die Herstellung leistungsfähiger Peptidkupplungsreagenzien wie z. B. des erstmals 1999 von P. Li publizierten Peptidkupplungsreagenzes 2-Brom-3-ethyl-4-methylthiazolium-tetrafluoroborats (BEMT, siehe Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 8301-8304) werden als unmittelbare Vorstufe Bromthiazole wie z. B. das 2-Brom-4-methylthiazol benötigt. Die für die Herstellung dieser Verbindungen, insbesondere des 2-Brom-4-methylthiazols, bekannten Verfahren sind nicht befriedigend und ungeeignet für die Herstellung im Mol- oder größerem Maßstab. Das strukturell ähnliche, aber weniger aktive Reagenz 2-Brom-1-ethyl-pyridinium-tetrafluoroborat (BEP, siehe Chem Lett. **2000**, 204-205) ist zum Beispiel wesentlich leichter herstellbar, länger bekannt und kommerziell erhältlich. Es besteht deshalb ein Bedarf an verbesserten Verfahren zur Herstellung von Peptidkupplungsreagenzien wie BEMT sowie geeigneten Bromthiazolen wie 2-Brom-4-methylthiazol und Wegen zu deren Herstellung.

Ebenso besteht ein Bedarf an weiteren Peptidkupplungsreagenzien, die mit hoher Effizienz eingesetzt werden und mit praktikablen Verfahren hergestellt werden können. So sind z. B. das 2-Chlorthiazol-Derivat des BEMT, 2-Chlor-3-ethyl-4-methylthiazol-tetrafluoroborat (CEMT, CAS-Nr. 667-86-7, Dalton Trans. (1974), 7, 760-764) sowie dessen Vorstufe, das 2-Chlor-methylthiazol (CMT, CAS-Nr. 26847-01-8, JP 440 32 406) bekannte Verbindungen. Während jedoch das BEMT bereits als Kupplungsreagenz beschrieben wurde, ist das Chlorderivat (CEMT) bislang nicht als Kupplungsreagenz bekannt geworden. Der Schlüsselbaustein für die Herstellung des CEMT, das CMT, wurde zudem stets über einen Verfahrensweg hergestellt, der wie die Verfahren zur Herstellung des BEMT Nachteile aufweist (Raubenheimer, H. G. et al (1997), Organomet. Chem. 544, 91-100).

2-Brom-4-methylthiazol kann durch Sandmeyer-Reaktion aus 2-Amino-4-methylthiazol hergestellt werden. Die Aufarbeitung ist aufwändig und die Ausbeute mit 32% d. Th. unbefriedigend (vgl. Yakugaku Zasshi **1960**, *80*, 1795 zitiert in C.A. 55:10417). Li gibt 1999 (vgl. oben) nur eine Ausbeute für die gesamte Synthesesequenz für die Herstellung von BEMT an, die wenig zufriedenstellend ist. Bei eigenen Versuchen, dies nachzustellen, wurde zusätzlich gefunden, dass ungefähr 30% 2,5-Dibrom-4-methylthiazol als unerwünschtes und schwer abtrennbares Nebenprodukt entsteht. Ein weiterer beschriebener Syntheseweg ist die Bromierung von 4-Methylthiazol. Die Reaktion mit *N*-Bromsuccinimid in Tetrachlormethan hat über die geringe Ausbeute von nur 26% hinaus weitere Nachteile (vgl. Zh. Obshch. Khim. **1957**, *27*, 726 englische Übersetzung in J. Gen. Chem. USSR S. 799). Zum einen ist das Reagenz bei technischem Einsatz recht teuer, zum anderen die Verwendung von Tetrachlormethan aus Arbeitsschutzgründen unerwünscht und in manchen Ländern sogar verboten. Eine Bromierung mit elementarem Brom gelang bisher nicht (vgl. Current Sci. (India), **1952**, *21*, 314 zitiert in C.A. 48:2046 und Zh. Obshch. Khim.).

Die Synthese von 2-Brom-4-ethylthiazol und 2-Brom-4,5-dimethylthiazol durch Cyclisierung von α -Thiocyanatoalkanonen mit Bromwasserstoffsäure ist aus J. Sci. Ind. Res. Sect. B **1962**, *21*, 291 bekannt. Über eine analoge Synthese von 2-Brom-4-methylthiazol ist bisher jedoch trotz des bestehenden Bedarfs nichts bekannt geworden.

Es wurden nun die neuen Brom- und Chlorthiazoliumsalze der Formel (I) gefunden,



in welcher

R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Hydroxy, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfonyl, p-Methylphenylsulfonyl oder für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Benzyl steht,

5

R² für C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfonyl, p-Methylphenylsulfonyl, für gegebenenfalls durch Halogen, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkyl-carbonyloxy oder C₁-C₄-Halogenalkyl-carbonyloxy substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Benzyl oder für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Halogenalkyl substituiertes Pyrrolyl, Thienyl, Naphtyl, oder Benzothiophenyl steht,

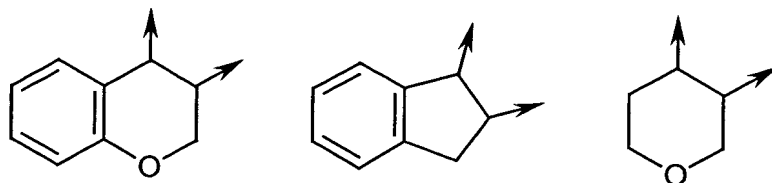
10

15

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht, und

R² und R³ auch gemeinsam für gegebenenfalls durch Halogen, NO₂, Carboxy, Carbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Halogenalkoxy substituiertes -(CH₂)_n- oder für die gegebenenfalls durch Halogen, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Halogenalkoxy substituierten Gruppierungen

20



25

stehen, wobei die Pfeile die Verknüpfungspunkte mit dem Thiazolring kennzeichnen, und

n für 3, 4 oder 5 steht,
R⁴ für Brom oder Chlor steht, und

5 X⁻ für Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, ½ Äquivalent Sulfat, Sulfat, Antimonhexachlorid (SbCl₆), Methansulfonat (Mesylat), Trifluormethansulfonat (Triflat), p-Toluolsulfonat (Tosylat), Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat oder Hexafluorophosphat steht,

10 ausgenommen die Verbindungen 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat und 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-antimonhexachlorid, 2-Chlor-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat und 2-Chlor-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-antimonhexachlorid, 2-Brom-3-methyl-4-phenyl-thiazolium-tetrafluoroborat, 2-Chlor-3-ethyl-4,5 -dimethyl-thiazolium-tetrafluoroborat und 2-Chlor-3,4-dimethyl-thiazolium-tetrafluoroborat.

15 Bevorzugte Substituenten bzw. bevorzugte Bereiche der in den oben und nachstehend aufgeführten Formeln vorhandenen Reste werden im Folgenden definiert.

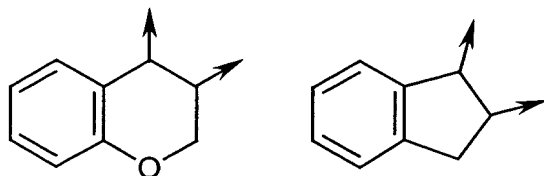
20 R¹ steht bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Hydroxy, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl oder für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy oder n- oder i-Propoxy substituiertes Benzyl.

25 R² steht bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl, Isobutyl oder für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, Methoxy, Ethoxy oder n- oder i-Propoxy substituiertes Benzyl oder Phenyl.

30 R³ steht bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl.

R^2 und R^3 stehen bevorzugt auch gemeinsam für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy oder Carbonyl substituiertes $-(CH_2)_n-$ oder die Gruppierungen

5



wobei die Pfeile die Verknüpfungspunkte mit dem Thiazolring kennzeichnen.

n steht bevorzugt für 3 oder 4.

10 R^4 steht bevorzugt für Brom.

X^- steht bevorzugt für Bromid, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Sulfat, $SbCl_6$, Mesylat, Triflat, Tosylat, Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat oder Hexafluorophosphat.

15

R^1 steht besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl oder für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Benzyl.

20 R^2 steht besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl oder für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl oder Ethyl substituiertes Phenyl.

R^3 steht besonders bevorzugt für Wasserstoff.

25

R^2 und R^3 stehen besonders bevorzugt auch gemeinsam für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl, Ethyl, oder Carbonyl substituiertes $-(CH_2)_n-$.

X- steht besonders bevorzugt für Bromid, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Sulfat oder Tetrafluoroborat.

5 R¹ steht ganz besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl.

R² steht ganz besonders bevorzugt für Methyl oder Ethyl.

10 X- steht ganz besonders bevorzugt für Tetrafluoroborat.

Unabhängig davon sind auch diejenigen Verbindungen bevorzugt, bei denen R² für Isobutyl bzw. für Ethyl oder n-Propyl steht und R³ für Isopropyl bzw. für Methyl oder Ethyl steht.

15

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I) sind solche Verbindungen, in denen R⁴ für Brom steht.

20

Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich in besonderer Weise als Peptidkopplungsreagenzien.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), in welchen eine Kombination der vorstehend als bevorzugt aufgeführten Bedeutungen vorliegt.

25

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), in welchen eine Kombination der vorstehend als besonders bevorzugt aufgeführten Bedeutungen vorliegt.

30

Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), in welchen eine Kombination der vorstehend als ganz besonders bevorzugt aufgeführten Bedeutungen vorliegt.

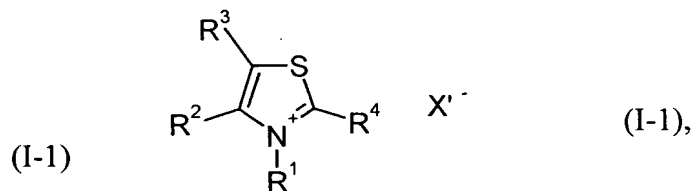
Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Reste-
definitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den
jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden. Sie gelten
5 für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

Die neuen Brom- und Chlorthiazoliumsalze der Formel (I) sind besonders zur
Verwendung als Peptidkupplungsreagenzien geeignet. Insbesondere eignen sich die
Brom- und Chlorthiazoliumsalze der unten genannten Formel (I-2) als Peptid-
10 kupplungsreagenzien.

Man erhält die neuen Brom- und Chlorthiazoliumsalze der Formel (I) bzw. der im
Folgenden beschriebenen Formeln (I-1) und (I-2) durch die unten beschriebenen
Verfahren (A) und (B).

15

(A) Man erhält die neuen Brom- und Chlorthiazoliumsalze der Formel (I-1)



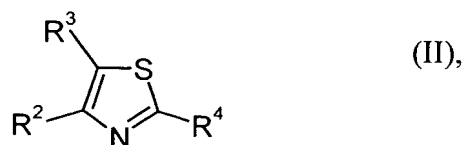
20 in welcher

R¹, R², R³ und R⁴ eine der vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und

X'⁻ für Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, ½ Äquivalent Sulfat, Sulfat,
25 SbCl₆, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat oder p-Toluolsulfonat steht,

wenn man

Brom- und Chlorthiazole der Formel (II)



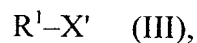
in welcher

5

R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

(a) mit Alkylierungsreagenzien der Formel (III)

10



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, und

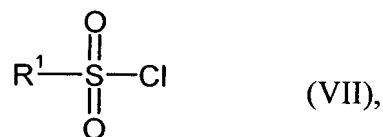
15

X' für Chlor, Brom, Iod, Sulfoxy, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Sulfat, SbCl_6 , Methylsulfonyloxy, Trifluorsulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder

20

(b) mit Sulfonierungsreagenzien der Formel (VII)



25

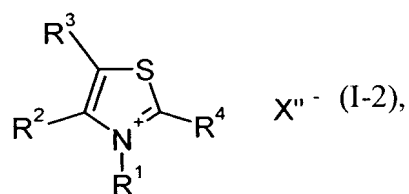
in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und bevorzugt z. B. für Methyl, Ethyl, Phenyl oder 4-Methylphenyl steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, wobei bevorzugt in Gegenwart einer Base wie z. B. eines tertiären Amins (z. B. Triethylamin) oder wie z. B. Pyridin gearbeitet wird, oder

(c) mit Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Persäuren oder $NaOCl$ oxidiert.

(B) Man erhält die neuen Brom- und Chlorthiazoliumsalze der Formel (I-2)



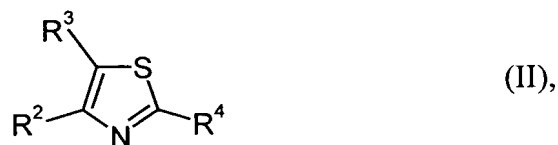
in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, und

X''^- für Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat oder Hexafluorophosphat steht,

wenn man

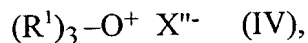
(a) Brom- und Chlorthiazole der Formel (II)



in welcher

R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Alkylierungsreagenzien der Formel (IV)



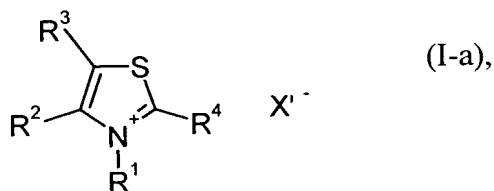
5 in welcher

R^1 und X'^{-} die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder wenn man

10

(b) Verbindungen der Formel (I-1)



15 in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und X'^{-} die oben angegebene Bedeutung haben,

20

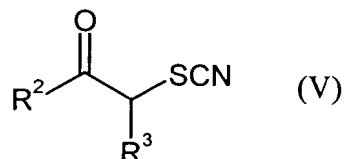
einsetzt und das Anion X'^{-} mit Tetrafluoroborwasserstoffsäure, Tetraphenylborwasserstoffsäure bzw. Hexafluorophosphorsäure oder einem mit diesen Säuren beladenen Anionenaustauscher gegen eines mit der o.a. Bedeutung von X'^{-} austauscht.

25

Die Verbindungen der Formel (II) sind mit Ausnahme der Verbindungen in denen R^4 für Brom steht, R^2 für CH_3 steht wenn R^3 für Wasserstoff oder CH_3 steht, oder in denen R^4 für Chlor steht und R^2 für CH_3 steht wenn R^3 für Wasserstoff steht, und in denen R^4 für Brom steht und R^2 für Ethyl steht wenn R^3 für Wasserstoff steht, noch

nicht aus der Literatur bekannt. Sie sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

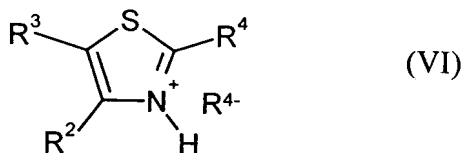
Die Verbindungen der Formel (II) erhält man, wenn man Verbindungen der Formel (V)



in welcher

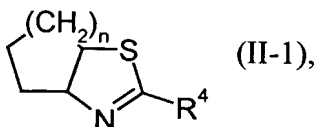
R^2 und R^3 eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt und anschließend den Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff aus der zunächst erhaltenen Verbindung der Formel (VI)



freisetzt.

Die Brom- und Chlorthiazole der Formel (II-1)



in welcher

n für 1 oder 2 steht

5

sind ebenfalls noch nicht aus der Literatur bekannt und sind ebenfalls insbesondere Gegenstand dieser Erfindung.

10

So erhält man die Brom- und Chlorthiazole der Formel (II-1), wenn man wie vorne allgemein beschrieben 2-Thiocyanatocyclopentanon bzw. 2-Thiocyanatocyclohexanon mit Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt und anschließend den Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff aus dem zunächst erhaltenen Hydrobromid bzw. Hydrochlorid freisetzt.

15

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (siehe z. B. Schantl et al. 1998, Synth. Commun. 28, 1451-1462, Indian J. Chem., Sect. B (1991), 30, 1152-1155, J. Org. Chem. (1986), 51, 543-545, J. Indian Chem. Soc. (1965), 32, 427, J. Am. Chem. Soc. (1952), 74, 1719, Indian J. Chem. (1967), 5, 526).

20

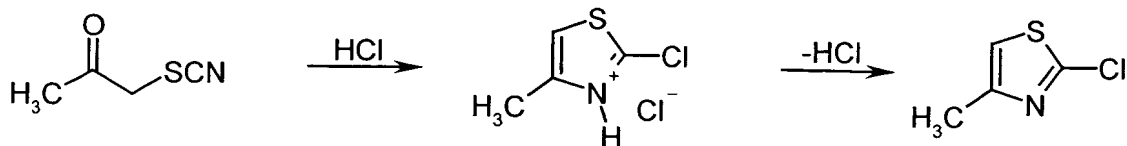
So erhält man die aus der Literatur bekannte Verbindung 2-Chlor-4-methylthiazol gemäß Formel (II), wenn man 1-Thiocyanato-2-propanon mit Chlorwasserstoff in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt und anschließend den Chlorwasserstoff aus dem zunächst erhaltenen 2-Chlor-4-methylthiazoliumchlorid freisetzt.

25

Dieses Verfahren wird von der vorliegenden Erfindung voll umfasst.

30

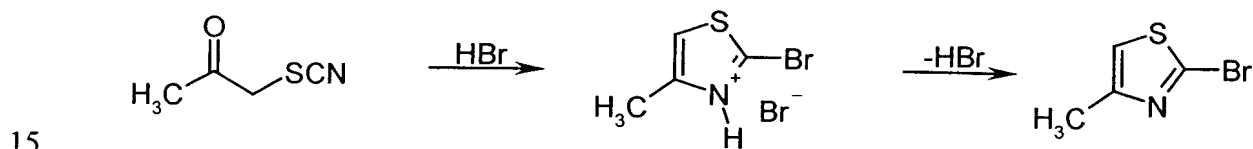
Dieses Verfahren kann als Beispiel für die Herstellung von Verbindungen der Formel (II) wie folgt dargestellt werden:



5 So erhält man weiter die aus der Literatur bekannte Verbindung 2-Brom-4-methylthiazol gemäß Formel (II), wenn man 1-Thiocyanato-2-propanon mit Bromwasserstoff in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt und anschließend den Bromwasserstoff aus dem zunächst erhaltenen 2-Brom-4-methylthiazoliumbromid freisetzt.

10 Dieses Verfahren wird von der vorliegenden Erfindung voll umfasst.

Dieses Verfahren kann als Beispiel für die Herstellung von Verbindungen der Formel (II) wie folgt dargestellt werden:



15 Vorteilhaft ist in diesem Fall, dass diese Synthese in hoher Ausbeute aus einem sehr gut zugänglichen Ausgangsmaterial erfolgt. 1-Thiocyanato-2-propanon ist in zwei Reaktionsschritten durch Chlorierung, Bromierung oder Iodierung von Aceton und anschließende Umsetzung mit Rhodaniden erhältlich (vgl. z.B. Chem. Ber. **1928**, *61*, 1784).

20 Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist der Zugang zu 2-Brom-4-methylthiazol als wertvolles Zwischenprodukt wesentlich verbessert worden. Dies ist um so überraschender, als dass dieses in den beinahe 40 Jahren seit der Veröffentlichung der Synthese der 4-Ethylverbindung offenbar nicht erfolgreich durchgeführt wurde. Während 2-Brom-4-methylthiazol bereits in zwei 1938 von Ciba angemeldeten

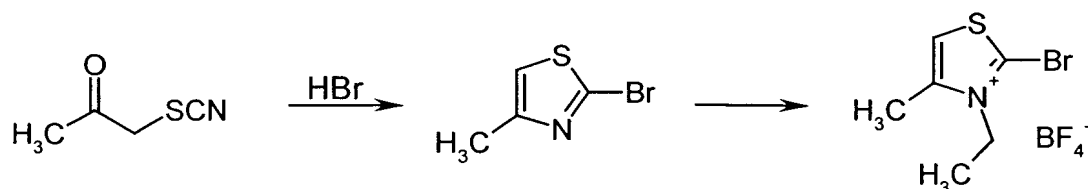
Patenten (CH 210790; CH 210784) als Wirkstoffvorprodukt eingesetzt wurde, stand die schlechte Zugänglichkeit einem breiten Einsatz bis heute entgegen. Diese Aufgabe, ein besseres Verfahren bereitzustellen, wird mit der hier beschriebenen Erfindung gelöst.

5

Die Herstellung der bereits aus der Literatur bekannten Verbindung 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat gemäß Formel (I) erfolgt zum Beispiel, indem man zunächst gemäß dem weiter oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren 1-Thiocyanato-2-propanon zu 2-Brom-4-methylthiazol umsetzt und in einem weiteren Schritt dieses mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat umsetzt.

10

Das Verfahren kann wie folgt dargestellt werden:



15

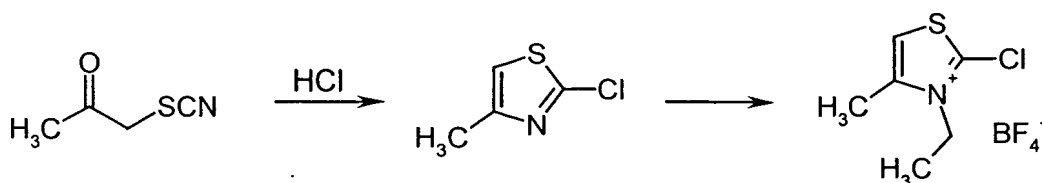
Dieses Verfahren wird durch die vorliegende Erfindung voll umfasst.

Die Herstellung der bereits aus der Literatur bekannten Verbindung 2-Chlor-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat gemäß Formel (I) erfolgt gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren indem man 1-Thiocyanato-2-propanon zu 2-Chlor-4-methylthiazol umsetzt und in einem weiteren Schritt dieses mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat umsetzt.

20

Das Verfahren kann wie folgt dargestellt werden (siehe auch Herstellungsbeispiele):

25



Dieses Verfahren ist von der vorliegenden Erfindung voll umfasst.

Die erfindungsgemäße Cyclisierung von Verbindungen der Formel (V) mit Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff wird in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Hierfür kommen bestimmte aprotische organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielfhaft seien genannt: Alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlor-, Trichlorethan oder Tetrachlorethylen; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methyl-t-butyl-, Methyl-t-Amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol. Bevorzugt setzt man Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Diethyl- oder tert.-Butylmethylether, besonders bevorzugt Methylenchlorid ein.

Man setzt bei der Cyclisierung pro Mol einer Verbindung der Formel (V) 2,0 bis 10 Mol, bevorzugt 2,1 bis 7 Mol Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff und 0,5 bis 5 l, bevorzugt 1 bis 3 l Verdünnungsmittel ein.

Die Cyclisierung wird unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Dieses kann man beispielsweise dadurch gewährleisten, dass man handelsübliche trockene Verdünnungsmittel einsetzt oder diese nach den allgemein üblichen Trocknungsmethoden absolutiert, weiterhin trockenen Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff einsetzt und/oder diesen durch eine tiefgekühlte Gasfalle und/oder einen Trockenturm mit einem geeigneten Trockenmittel oder eine Gaswascheinrichtung, wie z.B. eine Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure, leitet. Die Cyclisierung führt man zweckmäßigerweise so durch, dass man die Verbindung der Formel (V) vorzugsweise in dem Verdünnungsmittel vorlegt und dann den Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff unter Temperaturkontrolle und guter Verteilung einleitet. Die exotherme Reaktion führt man im Allgemeinen bei einer Temperatur von -30 bis $+40^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -15 bis $+30^{\circ}\text{C}$ durch. Besonders vorteilhaft ist es,

die Temperatur bei der Einleitung von Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff zwischen 0 und +10°C zu halten und dann noch ½ bis 15 h bei Raumtemperatur nachreagieren und kristallisieren zu lassen. Die daraus resultierende Verbindung der Formel (VI) kann dann bequem durch ein Fest-Flüssig-Abtrennverfahren, wie
5 beispielsweise Abfiltrieren oder Zentrifugieren, erhalten werden.

Zur Freisetzung des Brom- und Chlorthiazole der Formel (II) aus dem Hydrobromid bzw. dem Hydrochlorid sind schwächere Säureakzeptoren geeignet. Hierzu kommen organische und anorganische Basen in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalimetallcarbonate oder -hydrogencarbonate, wie beispielsweise Natrium-, Kalium- oder
10 Ammoniumcarbonat, Natriumhydrogen- oder Kaliumhydrogencarbonat, sowie tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, N,N-Dimethylanilin, N,N-Dimethyl-benzylamin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen. Bevorzugt sind Natriumhydrogen- oder Kaliumhydrogencar-
15 bonat.

Die Freisetzung der Brom- und Chlorthiazole gemäß Formel (II) aus dem Hydrobromid bzw. Hydrochlorid kann ohne vorherigen Trocknungsschritt in dem gleichen Verdünnungsmittel wie die Cyclisierung erfolgen. Hierzu ist es vorteilhaft,
20 beim Abtrennen des Hydrobromids bzw. Hydrochlorids mit etwas Verdünnungsmittel nachzuwaschen, um den überschüssigen Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff weitgehend zu entfernen. Man suspendiert das Bromthiazoliumbromid bzw. Chlorthiazoliumchlorid im Verdünnungsmittel (im Allgemeinen 0,8 bis 3 l pro Mol Hydrobromid bzw. Hydrochlorid) und gibt dann die
25 Base hinzu. Bevorzugt setzt man eine wässrige Lösung einer anorganischen Base ein, wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonatlösung. Die Konzentration ist dabei unkritisch. Vorzugsweise nimmt man höherkonzentrierte bis gesättigte Lösungen. Pro Mol Hydrobromid bzw. Hydrochlorid setzt man 1,0 bis 1,5 Äquivalente, bevorzugt 1,0 bis 1,2 Äquivalente Base ein. Die Neutralisation führt man im Allge-
30 meinen bei einer Temperatur von -20 bis +30°C, bevorzugt bei -5 bis +10°C durch.

Die Isolierung des Brom- bzw. Chlorthiazols erfolgt nach den üblichen Methoden der organischen Chemie. Vorzugsweise führt man eine Phasentrennung durch und destilliert die organische Phase. Man kann vor der Destillation eine Trocknung mit einem Trockenmittel wie beispielsweise Magnesium- oder Natriumsulfat, Calciumchlorid, Silicagel oder Molekularsieb durchführen.

Die für die erfindungsgemäße Herstellung der 3-Alkyl-2-halogenthiazoliumsalze der Formel (I-1) oder (I-2) durch Alkylierung benötigten Reagenzien der Formel (III), (VII) und (IV) sind allgemein bekannt bzw. kommerziell erhältlich.

Die erfindungsgemäße Herstellung der 3-Alkyl-2-halogenthiazoliumsalze der Formel (I-1) oder Formel (I-2) wird jeweils in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Hierfür kommen bestimmte aprotische organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielfhaft genannt seien alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlor-, Trichlorethan oder Tetrachlorethylen; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methyl-t-butyl-, Methyl-t-Amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol, Methylcyanid, Aceton, Dimethylformamid, Ethylacetat oder Homologe und Dimethylsulfat, welches gleichzeitig als Alkylierungsmittel verwendet werden kann.

Man setzt im Allgemeinen pro Mol 2-Brom- oder Chlorthiazol der Formel (II) 0,8 bis 2, bevorzugt 1,0 bis 1,5 Äquivalente Alkylierungsreagenz der Formel (III) oder (IV) und 0,1 bis 5 l Verdünnungsmittel ein.

In Verfahren gemäß (A)(b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I-1) sind Kohlenwasserstoffe, Ether und Halogenkohlenwasserstoffe als Verdünnungsmittel besonders geeignet. Auch polare protische Lösungsmittel wie DMF kommen in Frage, ebenso Mischungen der zuvor genannten Lösungsmittel. Alle Reagenzien werden bei diesem Verfahrensweg bevorzugt in molaren Verhältnissen oder auch in

Überschüssen eingesetzt. Vorzugsweise arbeitet man bei diesem Verfahren bei Temperaturen von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$ (siehe auch Zh. Obshch. Khim. (1959), 29, 2655-2657, engl. Ausg. S. 2619-2621; Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin (1988), 597-615).

5

Verbindungen der Formel (I), in denen R1 für Carbonyl steht, sind gemäß Verfahren (A)(c) durch Oxidation von Verbindungen der Formel (II) mit Wasserstoffperoxid, Persäuren oder NaOCl zugänglich (siehe z. B. Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin (1988), 597-615).

10

Die Alkylierung führt man unter allgemein üblichen Bedingungen durch. Man arbeitet beispielsweise bei einer Temperatur von -80 bis $+100^{\circ}\text{C}$. Die bevorzugte Temperatur richtet sich nach der jeweils unterschiedlichen Reaktivität des Reagenzes.

15

Die Umsetzung von 2-Brom-4-methylthiazol zu BEMT bzw. von 2-Chlor-4-methylthiazol zu CEMT wird in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Hierfür kommen bestimmte aprotische organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielhaft genannt seien dieselben Lösungsmittel, die bei der Cyclisierung aufgelistet sind. Bevorzugt setzt man Methylenchlorid ein.

20

Das zur Durchführung dieser Umsetzung benötigte Triethyloxoniumtetrafluoroborat ist kommerziell erhältlich. Man setzt ungefähr äquimolare Mengen von 2-Brom-4-methylthiazol bzw. 2-Chlor-4-methylthiazol und Triethyloxoniumtetrafluoroborat und pro Mol Ansatzgröße 0,5 bis 2 l Verdünnungsmittel ein. Die Reaktion führt man zweckmäßigerweise so durch, dass man das 2-Brom-4-methylthiazol bzw. 2-Chlor-4-methylthiazol vorzugsweise in dem Verdünnungsmittel vorlegt und dann das Triethyloxoniumtetrafluoroborat zudosiert. Man arbeitet im Allgemeinen bei 0 bis $+60^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei 15 bis 55°C . Besonders vorteilhaft ist es, die Temperatur bei der Dosierung zwischen 20 und $+30^{\circ}\text{C}$ zu halten und dann beispielsweise auf ca. 50°C aufzuheizen und $\frac{1}{2}$ bis 2 h nachreagieren zu lassen.

25
30

Die Aufarbeitung erfolgt nach allgemein bekannten Methoden der organischen Chemie. Eine bevorzugte Aufarbeitung nach Reaktion in Dichlormethan ist die Kristallisation durch Zugabe von wenig polaren aprotischen Verdünnungsmitteln wie beispielsweise tert.-Butylmethylether, Diethylether oder Hexan. Wenn gewünscht, kann das 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat bzw. das 2-Chlor-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat in guter Ausbeute durch Umkristallisation aus Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol oder anderen organischen Lösungsmitteln weiter gereinigt werden.

10

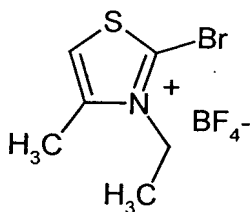
Die Umsetzungen der erfindungsgemäßen Verfahren können bei Normaldruck oder unter erhöhtem Druck durchgeführt werden. Vorzugsweise wird bei Normaldruck gearbeitet. Die Reaktionsdurchführung, Aufarbeitung und Isolierung der Reaktionsprodukte erfolgt, wenn nicht anders angegeben nach allgemein üblichen, bekannten Methoden.

15

Weitere Details gehen aus den nachfolgenden Beispielen hervor, ohne dass sich dadurch die Erfindung darauf beschränkt.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1



5

10 Zu einer Lösung von 117 g (0,58 mol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat in 400 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 110 g (0,60 mol) 2-Brom-4-methylthiazol so zugegeben, dass 30° C nicht überschritten werden. Nach beendeter Zugabe wird für 60 min. auf 50° C erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur vollständigen Kristallisation versetzt man die Reaktionsmischung mit 300 ml Methyl-*tert.*-butylether, saugt die Kristalle ab und kristallisiert anschließend aus Isopropanol um.

15 Ausbeute an 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat (BEMT): 140 g (80 %), weiße Kristalle.

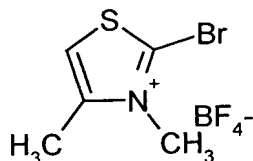
Smp.: 184 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,62 (s, 3H, CH₃ Thiazol), 3,95 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 8,05 (s, 1H, Thiazol).

20 ¹³C-NMR (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ = 13,9, 14,7, 50,0, 148,5, 123,4, 145,4.

MS (ESI⁺): *m/z* = 206 (⁷⁹Br), 208 (⁸¹Br).

Beispiel 2 a)



5 Zu einer Lösung von 1,25 g (8,42 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in 5 mL Dichlorethan werden bei Raumtemperatur 1,50 g (8,42 mmol) 2-Brom-4-methylthiazol zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird für 30 min. auf 50°C erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur vollständigen Kristallisation versetzt man die Reaktionsmischung mit ca. 20 mL Methyl-*tert.*-butylether und saugt
10 die Kristalle ab.

Ausbeute an 2-Brom-3-methyl-4-methylthiazol-tetrafluoroborat: 2,3 g (99 %), weiße Kristalle

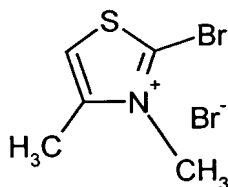
Smp.: 184 °C

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,56 (s, 3H, CH₃ Thiazol), 3,96 (s, 3H, CH₃), 8,03 (s, 1H, Thiazol).

¹³C-NMR (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ = 14,0, 39,3, 120,8, 144,8, 147,7.

MS (ESI⁺): m/z = 192 (⁷⁹Br), 194 (⁸¹Br).

20 **Beispiel 2 b)**



Zu einer Lösung von 1,0g (5,62 mmol) 2-Brom-4-methylthiazol in 4,0 mL N,N-Dimethylformamid werden in einem Druckgefäß bei 25°C 5,33 g (56,2 mmol) Brommethan gegeben. Das Gefäß wird verschlossen und es wird auf 60°C erwärmt. Nach
25

12 h Rühren wird auf 25°C abgekühlt, und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und dreimal mit Ethylacetat zum Entfernen letzter DMF-Spuren codestilliert. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

- 5 Ausbeute an 2-Brom-3-methyl-4-methyl-thiazol-tetrafluoroborat: 0,47 g (31 %), weiße Kristalle

Smp.: 260°C (Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_3): δ = 2,63 (s, 3H, CH_3 Thiazol), 4,08 (s, 3H, CH_3), 7,98 (s, 1H, Thiazol).

- 10 $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_3): δ = 15,2, 40,4, 122,5, 147,6, 149,3.

MS (ESI^+): m/z = 192 (^{79}Br), 194 (^{81}Br).

Beispiel 2c

- 15 Zu einer Lösung von 1,5 g (8,42 mmol) 2-Brom-4-methyl-thiazol in 4,0 mL N,N-Dimethylformamid werden bei 25°C in 0,5 mL N,N-Dimethylformamid gelöstes Dimethylsulfat (0,53 g, 4,21 mmol) gegeben. Nach 3 h Rühren bei 25°C wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und dreimal mit Ethylacetat zum Entfernen letzter DMF-Spuren codestilliert. Der Rückstand wird aus Isopropanol um-
- 20 kristallisiert.

Ausbeute an Bis(2-Brom-3-methyl-4-methyl-thiazol)-sulfat: 0,85 g (21 %), weiße Kristalle

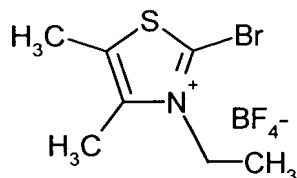
Smp.: 149°C

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_3): δ = 2,65 (s, 3H, CH_3 Thiazol), 4,10 (s, 3H, CH_3), 7,98 (s, 1H, Thiazol).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_3): δ = 15,2, 40,2, 122,4, 146,8, 148,9.

MS (ESI^+): m/z = 192 (^{79}Br), 194 (^{81}Br).

Beispiel 3

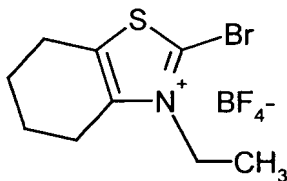


- 5 Zu einer Lösung von 6,53 g (0,03 mol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat in 50 mL Dichlorethan werden 6,0 g (0,03 mol) 2-Brom-3,4-dimethyl-1,3-thiazol gelöst in 25 mL Dichlorethan so zugetropft, dass 20°C nicht überschritten werden. Nach beendeter Zugabe wird für 1 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und das Produkt durch Zugabe von 1000 mL Methyl-tert.-butylether zur Kristallisation gebracht und aus Isopropanol umkristallisiert.
- 10

Ausbeute an 2-Brom-3-ethyl-4,5-dimethyl-thiazol-tetrafluoroborat: 9,5 g (98 %), weiße Kristalle.

- 15 Smp.: 235 °C (Zersetzung).
¹H-NMR (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ = 1,40 (t, 3H, CH₃ CH₂CH₃), 2,45, 2,48 (2 x s, 3H, CH₃, Thiazol, 4,45 (q, 2H, CH₂CH₃).
- ¹³C-NMR (400 MHz, MeOH-d₃): δ = 11,5, 11,73, 12,46, 49,04, 134,21, 139,54, 142,99.
- 20 MS (GC/ESI⁺): m/z = 220 (⁷⁹Br), 222 (⁸¹Br)

Beispiel 4



Zu einer Lösung von 11,50 g (0.06 mol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat in 50 mL Dichlorethan werden 12, g (0,06 mol) 2-Brom-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol gelöst in 25 mL Dichlorethan so zugetropft, dass 20°C nicht überschritten werden. Nach beendeter Zugabe wird für 1 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und das Produkt durch Zugabe von 1000 mL Methyl-tert.-butyl-ether zur Kristallisation gebracht und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute an 2-Brom-3-ethyl-4, 5, 6, 7-tetrahydro-benzothiazol-tetrafluoroborat: 16,0 g (86 %), weiße Kristalle.

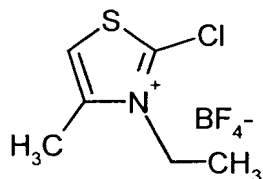
Smp.: 208°C.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 1,40 (s, 3H, CH₂CH₃), 1,75 – 2,00 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,80 (t, 2H, CH₂), 4,40 (q, 2H, CH₂CH₃).

MS (GC/ESI⁺): m/z = 246 (⁷⁹Br), 248 (⁸¹Br)

15

Beispiel 5



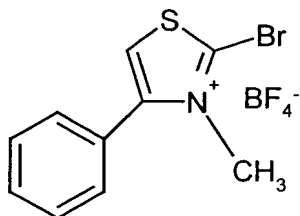
- 5 Unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit werden bei Raumtemperatur 2,84g (15 mmol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat (Meerwein-Reagens) in 15 ml Dichlormethan gelöst. Hierzu werden 2g (15 mmol) 2-Chlor-4-methylthiazol gegeben und der Ansatz für 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Verdünnen mit einem Überschuss wasserfreiem Ether wird der Rückstand
- 10 abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

2-Chlor-3-ethyl-4-methyl-thiazol-tetrafluoroborat wird als weißes Pulver in einer Ausbeute von >90% der Theorie erhalten.

- 15 ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3CN), $\delta = 13,2, 14,5, 48,0, 120,3, 141,4, 146,7$
 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), $\delta = 1,42$ (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,42 (q, $J = 7,5, 2\text{H}$), 7,68 (s, 1H)

Schmelzpunkt: 203°C

Beispiel 6



- 5 Unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit werden bei Raumtemperatur 21.8 g (110 mmol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat (Meerwein-Reagens) in 150 mL Dichlorethan suspendiert. Hierzu werden 25 g (100 mmol) 2-Brom-4-phenylthiazol gegeben, und anschließend für 30 min unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf RT und Verdünnen mit einem Überschuss wasserfreiem Ether wird der Rückstand
- 10 abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

Es entsteht 2-Brom-3-methyl-4-phenyl-thiazol-tetrafluoroborat in einer Ausbeute von 59 % der Theorie (22,0 g).

Schmelzpunkt: 111 °C.

15

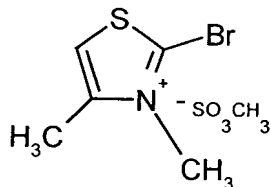
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.97, 49.53, 124.57, 127.06, 129.43, 130.12, 131.60, 144.31, 149.68$.

20

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23 - 1.28$ (t, 3H), $4.45 - 4.56$ (d, 2H), $7.56 - 7.72$ (m, 5H), 8.12 (s, 1H, Thiazol).

EI/MS: $\text{M}^+ = 268$ (Br_{79}), 270 (Br_{81})

Beispiel 7



5 25g (140 mmol) 2-Brom-4-methyl-thiazol werden in 50 ml Dichlorethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 8.85 g (70 mmol) Dimethylsulfat versetzt. Anschließend wird zur vollständigen Umsetzung für 1 h auf 50 °C erwärmt. Man kühlt auf Raumtemperatur und versetzt die Lösung mit 300 ml Methyl-tert-butylether. Die Kristalle werden abgesaugt und anschließend aus Isopropanol umkristallisiert.

10

Es entsteht 2-Brom-3, 4-di-methyl-thiazolium-methylsulfat in einer Ausbeute von 8.5 g (25.1 % der Theorie).

15

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,62 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 8,16 (s, 1H, Thiazol).

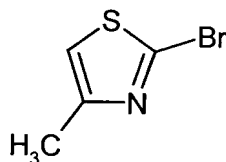
EI/MS (m/z): 279 (Br₇₉), 281 (Br₈₁).

20

Analog zu den Herstellungsbeispielen 1 bis 7 sowie entsprechend der allgemeinen Beschreibung des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens können beispielsweise auch die in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden.

Ausgangsstoffe der Formel (II)

Beispiel II-A



5

Bei 10°C werden unter Feuchtigkeitsausschluss 11,6 mol Bromwasserstoff in eine Lösung von 280 g (2,30 mol) Thiocyanato-propan-2-on in 4500 ml Dichlormethan so eingeleitet, dass 10°C nicht überschritten werden. Bromwasserstoff wurde dabei nach literaturbekannten Verfahren aus Brom und Tetralin erzeugt. In Abwandlung zur Literaturvorschrift wurde auf die Zugabe von katalytischen Mengen Eisen verzichtet und die Reaktionstemperatur zur Bromwasserstofferzeugung auf 40°C erhöht. Nachdem die Zugabe des Bromwasserstoffs abgeschlossen ist (ca. 6 h), wird 12 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das als Hydrobromid anfallende Produkt wird abgesaugt, mit 1500 ml Dichlormethan gewaschen und erneut in 3000 ml Dichlormethan suspendiert. Nun werden in einem 20 l-Glasreaktor bei 0°C 2500 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung unter kräftiger Durchmischung (9600 min⁻¹) so zugegeben, dass 5°C nicht überschritten werden. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei 30°C und 50 mbar am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird anschließend fraktionierend destilliert.

10

15

20

Ausbeute an 2-Brom-4-methylthiazol: 365 g (89 %), farblose Flüssigkeit

Sdp.: 51 °C (0,1 mbar)

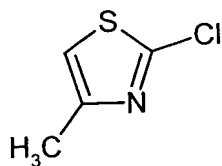
25

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (s, 3H, CH₃), 6,85 (s, 1H, Thiazol).

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 17,25, 117,21, 134,90, 153,46.

MS (CI): (m/z) = M⁺ 179, C₄H₄BrNS: 178,05.

Beispiel II-B



- 5 In eine Lösung von 20g (170 mmol) Thiocyanato-2-propanon in 500 ml Dichlormethan werden bei 10°C 31.66 g (870 mmol) HCl-Gas eingeleitet. Man rührt anschließend für 15 h bei Raumtemperatur nach. Zur Isolierung des Produktes wird die Reaktionsmischung mit 1500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen
- 10 Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Es entsteht 2-Chlor-4-methyl-thiazol in einer Ausbeute von 12,9 g (55.6 % der Theorie).

15

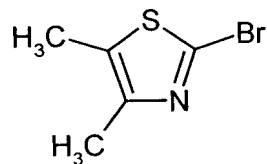
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ = 16,9, 115,4, 151,4

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ = 2,43 (s, 3H), 6,85 (s, 1H, Thiazol).

20

Literatur: Jurew et al.; *Zh.Obshch.Khim.*; 29; 1959; 2299; engl. Ausg. S. 2263, Hantzsch; *Chem. Ber.*; 60; 1927; 2544.

Beispiel II-C



- 5 In eine Lösung von 10,0 g (0,08 mol) 3-Thio-cyano-butan-2-on in 300 mL Dichlormethan wird bei -30°C für 20 min. HBr eingeleitet und anschließend innerhalb von 10 min. auf 0°C erwärmt. Dabei wird kontinuierlich HBr eingeleitet und nach 90 min. auf Raumtemperatur erwärmt und parallel die Gaseinleitung beendet. Nach-
- 10 dem ca. 10 h bei Raumtemperatur nachgerührt wurde, wird auf 0°C gekühlt und mit einer verdünnten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

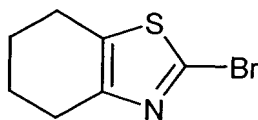
Ausbeute an 2-Brom-3,4-dimethyl-1,3-thiazol : 13,0 g (87,4 %), gelbes Öl.

- 15 MS (GC/EI⁺): $m/z = 192$ (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,36$ (s, 3H, CH_3 Thiazol), 2,38 (s, 3H, CH_3 Thiazol).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, $\text{CH}_3\text{CN-d}_3$): $\delta = 11,25, 14,63, 130,23, 130,64, 148,74$.

Beispiel II-D



5 In eine Lösung von 12,02 g (77,41 mmol) 2-Thiocyano-cyclohexanon (siehe z. B. Ali et al. 1981, J. Chem. Res. Miniprint 8, 2901-2927; Tanabe et al. 1994, Chem. Lett. 12, 2275-2278) in 300 mL Dichlormethan wird bei 0°C für 20 min. HBr eingeleitet und anschließend innerhalb von 10 min. auf Raumtemperatur erwärmt und dabei kontinuierlich HBr eingeleitet. Nach 30 min. wird die Gaseinleitung beendet.

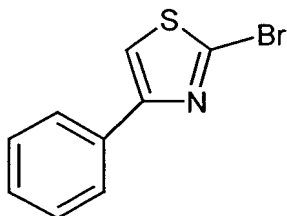
10 Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt wurde, wird auf 0°C gekühlt und mit einer verdünnten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

15 Ausbeute an 2-Brom-4, 5, 6, 7-tetrahydro-benzothiazol: 12,0 g (65,4 %), gelbes Öl.
MS (GC/CI): m/z = 218 (M⁺)
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.85 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (m, 2H).
¹³C-NMR (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ = 22,75, 23,09, 23,40, 26,64, 132,34, 132,90, 150,94.

20

Analog zu den Herstellungsbeispielen 1 bis 3 sowie entsprechend der allgemeinen Beschreibung des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens können beispielsweise auch die in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (II) hergestellt werden.

Beispiel II-E



- 5 Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 100 g (0.56 Mol) 1-Phenyl-2-thiocyanatoethanol in 1000 ml Dichlormethan gelöst und innerhalb von 2h 228.27 g (2.82 Mol) Bromwasserstoff bei 10 °C eingeleitet. Anschließend rührt man für 2 h bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 2000 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-lösung versetzt und anschließend mit
- 10 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

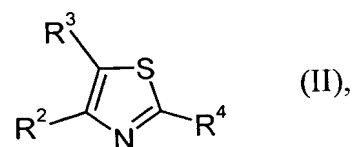
Es entsteht 2-Brom-4-phenyl-thiazol in einer Ausbeute von 84 % der Theorie.

15

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 116,48, 126,62, 129,07, 129,25, 133,63, 136,20, 156,20. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,43 – 7,52 (m, 4H), 7,84 – 7,93 (m, 2H)

Literatur: Sharma,G.M. et al.; *Tetrahedron*; 15; **1961**; 53-59.

Tabelle 1: Beispiele für Verbindungen der Formel (II)



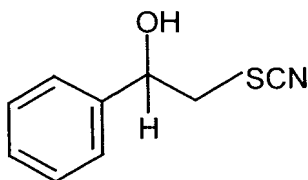
5 (II), wobei R⁴ jeweils für Brom oder für Chlor steht.

Bsp. Nr.	R²	R³
II-D	CH₃	C₂H₅
II-E		-(CH₂)₃-
II-F		-(CH₂)₄-
II-G		-(CH₂)₅-
II-H	C₂H₅	CH₃
II-I	C₂H₅	C₂H₅
II-J		-(CH₂)₃-
II-K		-(CH₂)₄-
II-L		-(CH₂)₅-
II-N	n-C₃H₇	H
II-O	n-C₃H₇	CH₃
II-P	n-C₃H₇	C₂H₅
II-Q		-(CH₂)₃-
II-R		-(CH₂)₄-
II-S		-(CH₂)₅-
II-U	i-C₃H₇	H
II-V	i-C₃H₇	CH₃
II-W	i-C₃H₇	C₂H₅
II-X		-(CH₂)₃-
II-Y		-(CH₂)₄-

Bsp. Nr.	R ²	R ³
II-Z		-(CH ₂) ₅ -
II-AB	n-C ₄ H ₉	H
II-AC	n-C ₄ H ₉	CH ₃
II-AD	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
II-AE		-(CH ₂) ₃ -
II-AF		-(CH ₂) ₄ -
II-AG		-(CH ₂) ₅ -
I-AI	s-C ₄ H ₉	H
II-AJ	s-C ₄ H ₉	CH ₃
II-AK	s-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
II-AL		-(CH ₂) ₃ -
II-AM		-(CH ₂) ₄ -
II-AN		-(CH ₂) ₅
II-AP	t-C ₄ H ₉	H
II-AQ	t-C ₄ H ₉	CH ₃
II-AR	t-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
II-AS		-(CH ₂) ₃ -
II-AT		-(CH ₂) ₄ -
II-AU		-(CH ₂) ₅ -

Ausgangsstoffe der Formel (V)

Beispiel V-A



5

Das zur Herstellung von 2-Brom-4-phenyl-thiazol (Beispiel II-E) benötigte 1-Phenyl-2-thiocyanato-ethanol kann wie folgt hergestellt werden.

10 Bei Raumtemperatur werden 200 g (1.01 Mol) Bromacetophenon in 1000 ml Ethanol vorgelegt und anschließend mit 97.75 g (1.21 Mol) Natriumthiocyanat versetzt. Man rührt für 3 h bei Raumtemperatur nach und filtriert den Niederschlag ab. Die Mutterlösung wird anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Die Rohware hat für weitere Umsetzungen eine ausreichende Reinheit.

15

Es entsteht 1-Phenyl-2-thiocyanato-ethanol in einer Ausbeute von 93 % der Theorie.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 43,46, 121,26, 126,24, 128,85, 129,58, 134,31, 135,23, 191,21$.

20

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,75$ (s, 2H), 7,24 – 7,93 (m, 5H).

Literatur: J. Bariana et al.; *J. Indian Chem. Soc.*; 31; 1954; 848.

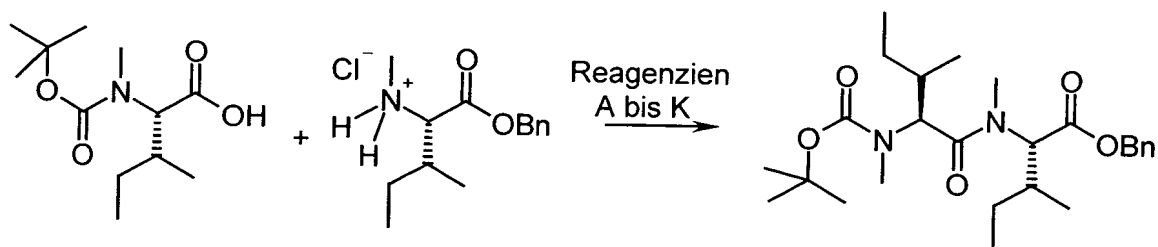
25

Anwendungsbeispiele

Raktivitätsscreening

Die relative Reaktivität der neuen Peptidkupplungsreagenzien wurde in einem Reaktivitätsscreening ermittelt. Dazu wurde in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan 1.0 eq (54 mg, 0.2 mmol) $\text{ClH}_2\text{N-Melle-Bn}$ vorgelegt und mit 1.0 eq (49 mg, 0.2 mmol) Boc-Melle-OH versetzt. Zu dieser Lösung wurden anschließend bei Raumtemperatur 1.5 eq (0.3 mmol) des zu testenden Kupplungsreagenzes (A bis K, siehe Abbildung 1 gegeben und daraufhin mit 6 eq (1.2 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt und zur Reaktionskontrolle im Mikromaßstab aufgearbeitet. Dazu wurden 200 Mikroliter abgenommen und mit 200 Mikroliter einer gesättigten NaHCO_3 – Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 1 ml Acetonitril verdünnt. Zur Bestimmung des Edukt/Produkt Verhältnisse wurde 5 Mikroliter dieser Lösung durch HPLC vermessen. Als mobile Phase diente dabei das nachfolgend aufgeführte System: Waters Alliance 2690-System, UV-Detektion, 214 nm; Säule: Waters Xterra C_8 , 150x3,9mm, Fluss: 1,2 mL/min; 0-13 min: 95% H_2O , 5% $\text{CH}_3\text{CN} \Rightarrow$ 5% H_2O , 95% CH_3CN (0,1% TFA in Lösungsmittel). Um einen Vergleich mit bekannten Kupplungsreagenzien wurden auch bekannte Kupplungsreagenzien (I, II und III, siehe Abb. 1) mit dem beschriebenen Verfahren getestet. Der Grad der Umsetzung wird in relativen Einheiten gemessen.

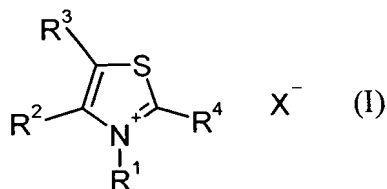
Die durchgeführte Reaktion kann wie folgt beschrieben werden:



Im Vergleich zu den bekannten Kopplungsreagenzien I, II und III zeigen die Kopplungsreagenzien A bis K eine sehr gute Reaktivität.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher

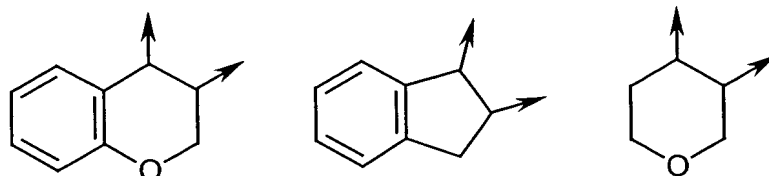
R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Hydroxy, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfonyl, p-Methylphenylsulfonyl oder für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Benzyl steht,

R² für C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfonyl, p-Methylphenylsulfonyl, für gegebenenfalls durch Halogen, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Halogenalkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy oder C₁-C₄-Halogenalkylcarbonyloxy substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Benzyl oder für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Halogenalkyl substituiertes Pyrrolyl, Thienyl, Naphtyl, oder Benzo-thiophenyl steht,

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht, und

R² und R³ auch gemeinsam für gegebenenfalls durch Halogen, NO₂, Carboxy, Carbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-

C₄-Halogenalkoxy substituiertes -(CH₂)_n- oder für die gegebenenfalls durch Halogen, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₁-C₄-Halogenalkoxy substituierten Gruppierungen



5

stehen, wobei die Pfeile die Verknüpfungspunkte mit dem Thiazolring kennzeichnen, und

10

n für 3, 4 oder 5 steht,

R⁴ für Brom oder Chlor steht, und

15

X⁻ für Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, ½ Äquivalent Sulfat, Sulfat, Antimonhexachlorid (SbCl₆), Methansulfonat (Mesylat), Trifluormethansulfonat (Triflat), p-Toluolsulfonat (Tosylat), Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat oder Hexafluorophosphat steht,

20

ausgenommen die Verbindungen 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat und 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-antimonhexachlorid, 2-Chlor-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat und 2-Chlor-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-antimonhexachlorid, 2-Brom-3-methyl-4-phenyl-thiazolium-tetrafluoroborat, 2-Chlor-3-ethyl-4,5-dimethyl-thiazolium-tetrafluoroborat und 2-Chlor-3,4-dimethyl-thiazolium-tetrafluoroborat.

25

2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Hydroxy, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl oder für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy oder n- oder i-Propoxy substituiertes Benzyl steht,

5

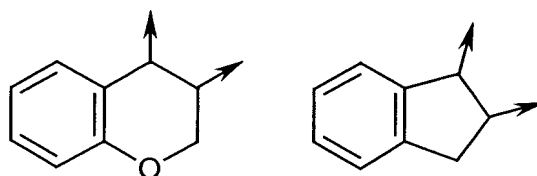
R² für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl, Isobutyl oder für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, Methoxy, Ethoxy oder n- oder i-Propoxy substituiertes Benzyl oder Phenyl steht,

10

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R² und R³ auch gemeinsam für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy oder Carbonyl substituiertes $-(CH_2)_n-$ oder die Gruppierungen

15



stehen,

n für 3 oder 4 steht,

20

R⁴ für Brom steht, und

X⁻ für Bromid, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Sulfat, SbCl₆, Mesylat, Triflat, Tosylat, Tetrafluorborat, Tetraphenylborat oder Hexafluorophosphat steht.

25

3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für Methyl, Ethyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl oder für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Benzyl steht,

5 R² für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl oder für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl oder Ethyl substituiertes Phenyl steht,

R³ für Wasserstoff steht,

10 R² und R³ auch gemeinsam für gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methyl, Ethyl, oder Carbonyl substituiertes $-(CH_2)_n-$ stehen, und

X⁻ für Bromid, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Sulfat oder Tetrafluoroborat steht.

15

4. Verbindungen der Formel (I) gemäß einen der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht,

20

R² für Methyl oder Ethyl steht, und

X⁻ für Tetrafluoroborat steht.

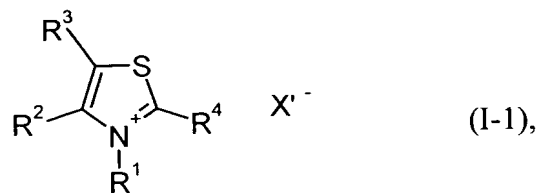
25

5. Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R⁴ für Brom steht.

30

6. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (I-1),



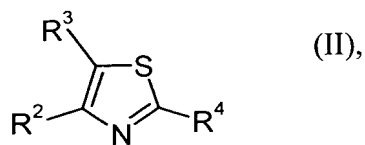
in welcher

5 R¹, R², R³ und R⁴ eine der in einen der Ansprüche 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben, und

X'⁻ für Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, ½ Äquivalent Sulfat, Sulfat, SbCl₆, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat oder p-Toluolsulfonat steht,

10

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



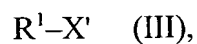
15

in welcher

R², R³ und R⁴ die in einem der Ansprüche 1 bis 5 angegebene Bedeutung haben,

20

(a) mit Alkylierungsreagenzien der Formel (III)



25

in welcher

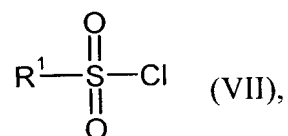
R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, und

X' für Chlor, Brom, Iod, Sulfoxy, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Sulfat, $SbCl_6$,
Methylsulfonyloxy, Trifluorsulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy steht,

5

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder

(b) mit Sufonierungsreagenzien der Formel (VII)



10

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

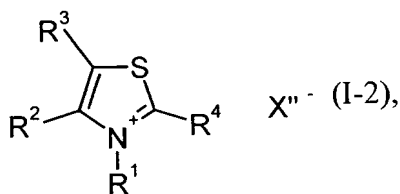
15

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder

(c) mit Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Persäuren oder $NaOCl$ oxidiert.

20

7. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (I-2)



gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,

25

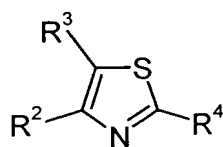
in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in einem der angegebene Bedeutung haben, und

X'' - für Tetrafluoroborat, Tetraphenylborat oder Hexafluorophosphat steht,

5 dadurch gekennzeichnet, dass man

(b) Verbindungen der Formel (II)



(II),

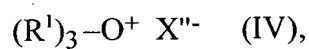
10

in welcher

R^2 , R^3 und R^4 die in einem der Ansprüche 1 bis 5 angegebene Bedeutung haben,

15

mit Alkylierungsreagenzien der Formel (IV)



in welcher

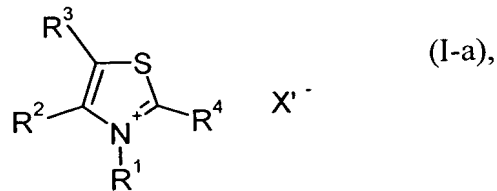
20

R^1 und X'' - die in einem der Ansprüche 1 bis 4 und 7 angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder

25

(b) Verbindungen der Formel (I-1)

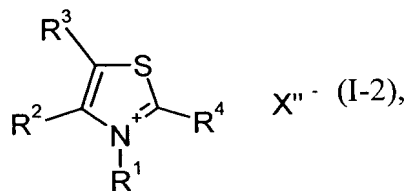


in welcher

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und X'^- die in einem der Ansprüche 1 bis 6 angegebene Bedeutung haben,

einsetzt und das Anion X'^- mit Tetrafluoroborwasserstoffsäure, Tetraphenylborwasserstoffsäure bzw. Hexafluorophosphorsäure oder einem mit diesen
10 Säuren beladenen Anionenaustauscher gegen eines mit der o.a. Bedeutung von X''^- austauscht.

8. Verbindungen der Formel (II)



15

in welcher

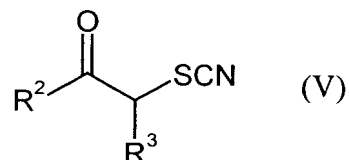
R^2 , R^3 , R^4 und X''^- eine der in einem der Ansprüche 1 bis 5 und 7 angegebene Bedeutung haben,

20

mit Ausnahme der Verbindungen, in denen R^4 für Brom steht, R^2 für CH_3 steht wenn R^3 für Wasserstoff oder CH_3 steht, oder in denen R^4 für Chlor steht und R^2 für CH_3 steht wenn R^3 für Wasserstoff steht, und in denen R^4 für Brom steht und R^2 für Ethyl steht wenn R^3 für Wasserstoff steht.

25

9. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (II), dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (V)



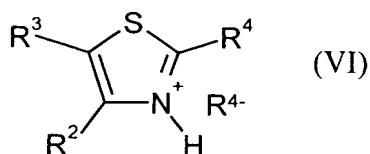
5

in welcher

R^2 und R^3 eine der in einem der Ansprüche 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen haben,

10

mit Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt und anschließend den Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff aus der zunächst erhaltenen Verbindung der Formel (VI)

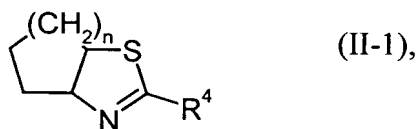


15

freisetzt.

10. Verbindungen der Formel (II-1) II-1

20



in welcher

n für 1 oder 2 steht.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Peptidkupplungsreagenzien.

5

12. Verwendung von Verbindungen der Formel (I-1) und (I-2) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Peptidkupplungsreagenzien.

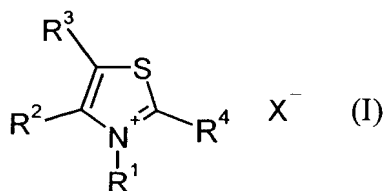
10

13. Verwendung von Verbindungen der Formel (II) gemäß Anspruch 8 zum Herstellen von Peptidkupplungsreagenzien.

Peptidkupplungsreagenzien und Verfahren zu deren Herstellung

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Brom- und Chlorthiazoliumsalze der Formel (I)



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n und X^- die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben,

Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung als Peptidkupplungsreagenzien und Zwischenprodukte zur Herstellung dieser Verbindungen.

Umsetzung

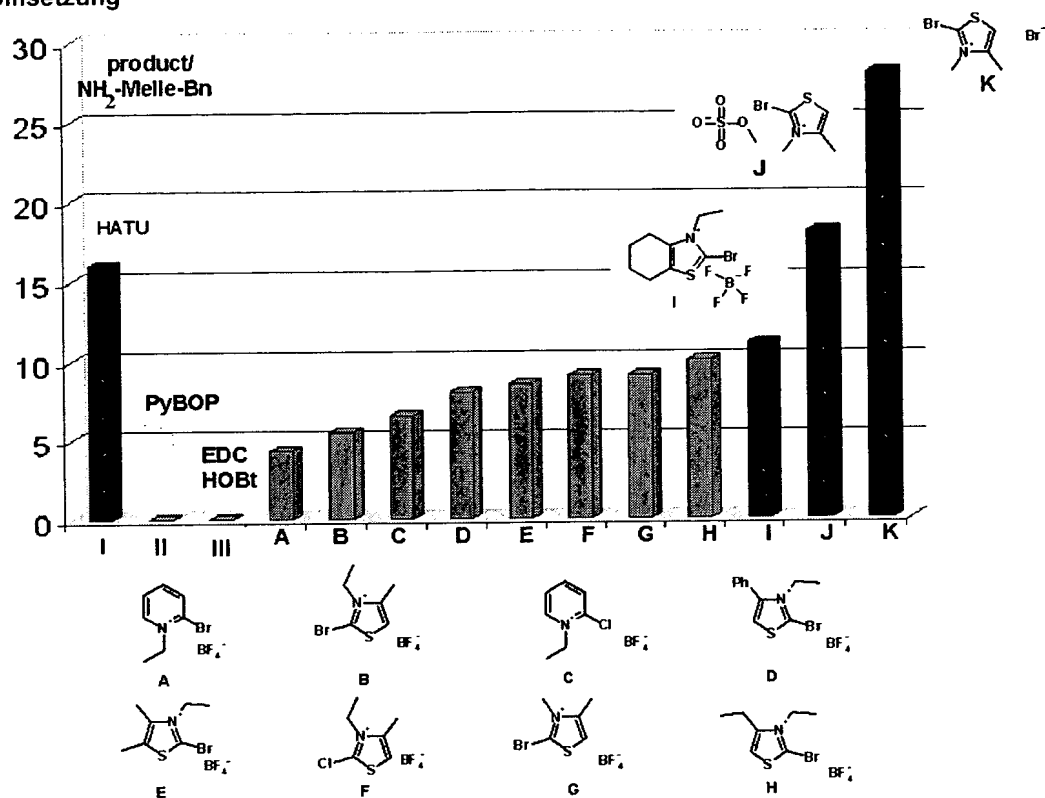


Abbildung 1

X⁻ steht ganz besonders bevorzugt für Tetrafluoroborat.

5 Unabhängig davon sind auch die Verbindungen bevorzugt, bei denen R² für Isobutyl bzw. für Ethyl oder n-Propyl steht und R³ für Isopropyl bzw. für Methyl oder Ethyl steht.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), in welchen eine Kombination der vorstehend als bevorzugt aufgeführten Bedeutungen vorliegt.

10 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), in welchen eine Kombination der vorstehend als besonders bevorzugt aufgeführten Bedeutungen vorliegt.

15 Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), in welchen eine Kombination der vorstehend als ganz besonders bevorzugt aufgeführten Bedeutungen vorliegt.

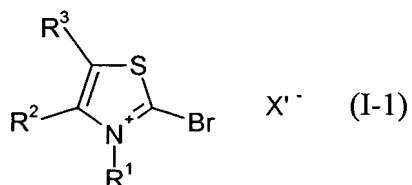
Für die Radikale X gelten die den korrespondierenden Anionen X⁻ entsprechenden Vorzugsbereiche.

20 Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

25 Die neuen Bromthiazoliumsalze der Formel (I) sind besonders zur Verwendung als Peptidkupplungsreagenzien geeignet. Insbesondere eignen sich die Bromthiazoliumsalze der unten genannten Formel (I-2) als Peptidkupplungsreagenzien.

30 Man erhält die neuen Bromthiazoliumsalze der Formel (I) bzw. (I-1) und (I-2) durch die unten beschriebenen Verfahren (A) und (B).

(A) Man erhält die neuen Bromthiazoliumsalze der Formel (I-1)



in welcher

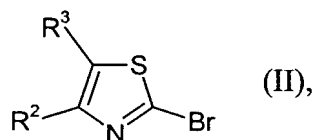
5

R^1 , R^2 und R^3 eine der vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und

X'^- für Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat oder p-Toluolsulfonat steht,

10

wenn man Bromthiazole der Formel (II)



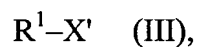
15

in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Alkylierungsreagenzien der Formel (III)

20



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, und

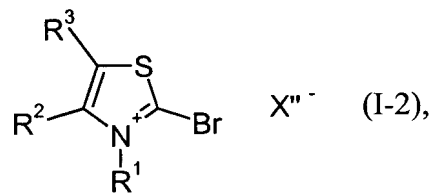
25

X' für Chlor, Brom, Iod, Sulfoxy, $\frac{1}{2}$ Äquivalent $-\text{OSO}_2\text{O}-$, Methylsulfonyloxy, Trifluorsulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt.

5

(B) Man erhält die neuen Bromthiazoliumsalze der Formel (I-2)



10 in welcher

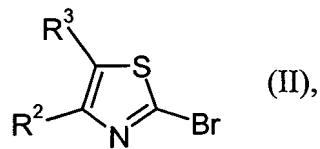
R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, und

X''^- für Tetrafluoroborat oder Hexafluorophosphat steht,

15

wenn man

(a) Bromthiazole der Formel (II)



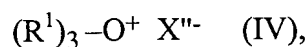
20

in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

25

mit Alkylierungsreagenzien der Formel (IV)



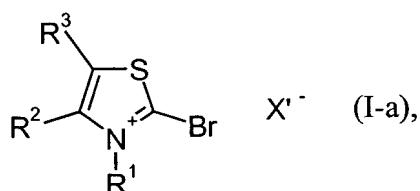
in welcher

5 R^1 und X'^- die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder wenn man

(b) Verbindungen der Formel (I-1)

10



in welcher

15 R^1 , R^2 , R^3 und X'^- die oben angegebene Bedeutung haben,

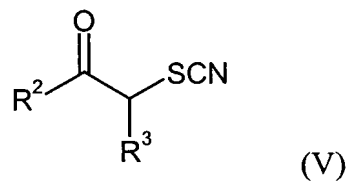
einsetzt und das Anion X'^- mit Tetrafluoroborwasserstoffsäure bzw. Hexafluorophosphorsäure oder einem mit diesen Säuren beladenen Anionenaustauscher gegen eines mit der o.a. Bedeutung von X'^- austauscht.

20

Die Verbindungen der Formel (II) sind mit Ausnahme der Verbindungen in denen R^2 für CH_3 steht wenn R^3 für Wasserstoff oder CH_3 steht, und in denen R^2 für Ethyl steht wenn R^3 für Wasserstoff steht, noch nicht aus der Literatur bekannt. Sie sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

25

Die Verbindungen der Formel (II) erhält man, wenn man Verbindungen der Formel (V)

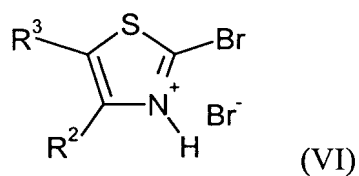


in welcher

R^2 und R^3 eine der oben angegebenen Bedeutungen haben,

5

mit Bromwasserstoff in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt und anschließend den Bromwasserstoff aus der zunächst erhaltenen Verbindung der Formel (VI)

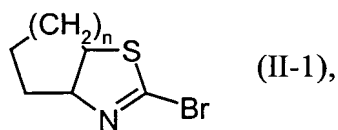


10

freisetzt.

Die Bromthiazole der Formel (II-1)

15



in welcher

20

n für 1 oder 2 steht

sind ebenfalls noch nicht aus der Literatur bekannt und sind ebenfalls insbesondere Gegenstand dieser Erfindung.

So erhält man die Bromthiazole der Formel (II-1), wenn man wie vorne allgemein beschrieben 2-Thiocyanatocyclopentanon bzw. 2-Thiocyanatocyclohexanon mit Bromwasserstoff in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt und anschließend den Bromwasserstoff aus dem zunächst erhaltenen Hydrobromid freisetzt.

5

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (siehe z. B. Schantl et al. 1998, Synth. Commun. 28, 1451-1462).

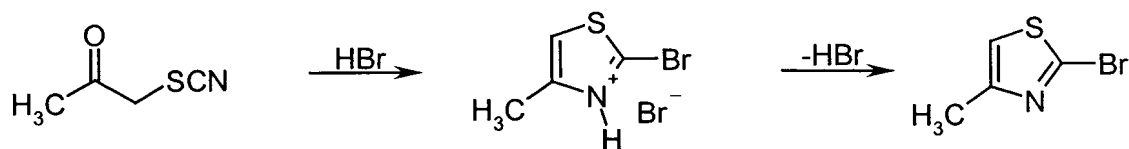
10

So erhält man die aus der Literatur bekannte Verbindung 2-Brom-4-methylthiazol gemäß Formel (II), wenn man 1-Thiocyanato-2-propanon mit Bromwasserstoff in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt und anschließend den Bromwasserstoff aus dem zunächst erhaltenen 2-Brom-4-methylthiazoliumbromid freisetzt.

15

Dieses Verfahren wird von der vorliegenden Erfindung voll umfasst.

Dieses Verfahren kann als Beispiel für die Herstellung von Verbindungen der Formel (II) wie folgt dargestellt werden:



20

Vorteilhaft ist in diesem Fall, dass diese Synthese in hoher Ausbeute aus einem sehr gut zugänglichen Ausgangsmaterial erfolgt. 1-Thiocyanato-2-propanon ist in zwei Reaktionsschritten durch Chlorierung, Bromierung oder Iodierung von Aceton und anschließende Umsetzung mit Rhodaniden erhältlich (vgl. z.B. Chem. Ber. **1928**, 61, 1784).

25

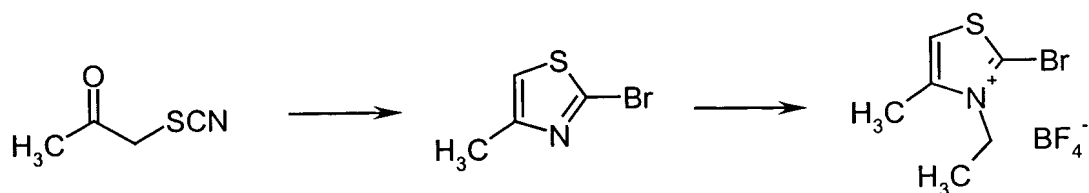
Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist der Zugang zu 2-Brom-4-methylthiazol als wertvolles Zwischenprodukt wesentlich verbessert worden. Dies ist um so überraschender, als dass dieses in den beinahe 40 Jahren seit der Veröffentlichung

30

der Synthese der 4-Ethylverbindung offenbar nicht erfolgreich durchgeführt wurde. Während 2-Brom-4-methylthiazol bereits in zwei 1938 von Ciba angemeldeten Patenten (CH 210790; CH 210784) als Wirkstoffvorprodukt eingesetzt wurde, stand die schlechte Zugänglichkeit einem breiten Einsatz bis heute entgegen. Diese Aufgabe, ein besseres Verfahren bereitzustellen, wird mit der hier beschriebenen Erfindung gelöst.

Die Herstellung der bereits aus der Literatur bekannten Verbindung 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat gemäß Formel (I) erfolgt zum Beispiel, indem man zunächst gemäß dem weiter oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren 1-Thiocyanato-2-propanon zu 2-Brom-4-methylthiazol umsetzt und in einem weiteren Schritt dieses mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat umsetzt.

Das Verfahren kann wie folgt dargestellt werden:



Dieses Verfahren wird durch die vorliegende Erfindung voll umfasst.

Die erfindungsgemäße Cyclisierung von Verbindungen der Formel (V) mit Bromwasserstoff wird in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Hierfür kommen bestimmte aprotische organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielfhaft seien genannt: Alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlor-, Trichlorethan oder Tetrachlorethylen; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methyl-t-butyl-, Methyl-t-Amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol. Bevorzugt setzt man

Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Diethyl- oder tert.-Butylmethylether, besonders bevorzugt Methylenchlorid ein.

Man setzt bei der Cyclisierung pro Mol einer Verbindung der Formel (V) 2,0 bis
5 10 Mol, bevorzugt 2,1 bis 7 Mol Bromwasserstoff und 0,5 bis 5 l, bevorzugt 1 bis 3 l Verdünnungsmittel ein.

Die Cyclisierung wird unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Dieses kann man beispielsweise dadurch gewährleisten, dass man handelsübliche trockene
10 Verdünnungsmittel einsetzt oder diese nach den allgemein üblichen Trocknungsmethoden absolutiert, weiterhin trockenen Bromwasserstoff einsetzt und/oder diesen durch eine tiefgekühlte Gasfalle und/oder einen Trockenturm mit einem geeigneten Trockenmittel oder eine Gaswascheinrichtung, wie z.B. eine Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure, leitet. Die Cyclisierung führt man zweckmäßigerweise
15 so durch, dass man die Verbindung der Formel (V) vorzugsweise in dem Verdünnungsmittel vorlegt und dann den Bromwasserstoff unter Temperaturkontrolle und guter Verteilung einleitet. Die exotherme Reaktion führt man im Allgemeinen bei einer Temperatur von -30 bis $+40^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -15 bis $+30^{\circ}\text{C}$ durch. Besonders vorteilhaft ist es, die Temperatur bei der Einleitung von Bromwasserstoff zwischen 0 und $+10^{\circ}\text{C}$ zu halten und dann noch $\frac{1}{2}$ bis 15 h bei Raumtemperatur nachreagieren und kristallisieren zu lassen. Die daraus resultierende Verbindung der Formel (VI) kann dann bequem durch ein Fest-Flüssig-Abtrennverfahren, wie beispielsweise abfiltrieren oder zentrifugieren erhalten werden.

25

Zur Freisetzung des Bromthiazole der Formel (II) aus dem Hydrobromid sind schwächere Säureakzeptoren geeignet. Hierzu kommen organische und anorganische Basen in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalimetallcarbonate oder -hydrogencarbonate, wie beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Ammoniumcarbonat, Natriumhydrogen- oder Kaliumhydrogencarbonat, sowie tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, N,N-Dimethylanilin, N,N-Dimethyl-benzylamin, Pyridin,
30

N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen. Bevorzugt sind Natriumhydrogen- oder Kaliumhydrogencarbonat.

- 5 Die Freisetzung der Bromthiazole gemäß Formel (II) aus dem Hydrobromid kann ohne vorherigen Trocknungsschritt in dem gleichen Verdünnungsmittel wie die Cyclisierung erfolgen. Hierzu ist es vorteilhaft, beim Abtrennen des Hydrobromids mit etwas Verdünnungsmittel nachzuwaschen, um den überschüssigen Bromwasserstoff weitgehend zu entfernen. Man suspendiert das Bromthiazoliumbromid im
- 10 Verdünnungsmittel (im Allgemeinen 0,8 bis 3 l pro Mol Hydrobromid) und gibt dann die Base hinzu. Bevorzugt setzt man eine wässrige Lösung einer anorganischen Base ein, wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonatlösung. Die Konzentration ist dabei unkritisch. Vorzugsweise nimmt man höherkonzentrierte bis gesättigte Lösungen. Pro Mol Hydrobromid setzt man 1,0 bis 1,5 Äquivalente, bevorzugt 1,0 bis 1,2
- 15 Äquivalente Base ein. Die Neutralisation führt man im Allgemeinen bei einer Temperatur von -20 bis +30°C, bevorzugt bei -5 bis +10°C durch.

- Die Isolierung des Bromthiazols erfolgt nach den üblichen Methoden der organischen Chemie. Vorzugsweise führt man eine Phasentrennung durch und
- 20 destilliert die organische Phase. Man kann vor der Destillation eine Trocknung mit einem Trockenmittel wie beispielsweise Magnesium- oder Natriumsulfat, Calciumchlorid, Silicagel oder Molekularsieb durchführen.

- Die für die erfindungsgemäße Herstellung der 3-Alkyl-2-bromthiazoliumsalze der
- 25 Formel (I-1) oder (I-2) durch Alkylierung benötigten Reagenzien der Formel (III) und (IV) sind allgemein bekannt und größtenteils kommerziell erhältlich.

- Die erfindungsgemäße Herstellung der 3-Alkyl-2-bromthiazoliumsalze der Formel (I-1) oder Formel (I-2) wird jeweils in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durch-
- 30 geführt. Hierfür kommen bestimmte aprotische organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielhaft genannt seien alicyclische oder aro-

matrische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlor-, Trichlorethan oder Tetrachlorethylen; Ether, wie Diethyl-, Diisopropyl-, Methyl-t-butyl-, Methyl-t-Amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether oder Anisol, Methylcyanid, Aceton, Dimethylformamid, Ethylacetat oder Homologe und Dimethylsulfat, welches gleichzeitig als Alkylierungsmittel verwendet werden kann.

- 10 Man setzt im Allgemeinen pro Mol 2-Bromthiazol der Formel (II) 0,8 bis 2, bevorzugt 1,0 bis 1,5 Äquivalente Alkylierungsreagenz der Formel (III) oder (IV) und 0,1 bis 5 l Verdünnungsmittel ein.

15 Die Alkylierung führt man unter allgemein üblichen Bedingungen durch. Man arbeitet beispielsweise bei einer Temperatur von -80 bis $+100^{\circ}\text{C}$. Die bevorzugte Temperatur richtet sich nach der jeweils unterschiedlichen Reaktivität des Reagenzes.

20 Die Umsetzung von 2-Brom-4-methylthiazol zu BEMT wird in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Hierfür kommen bestimmte aprotische organische Lösungsmittel und beliebige Mischungen davon in Betracht. Beispielfhaft genannt seien dieselben Lösungsmittel, die bei der Cyclisierung aufgelistet sind. Bevorzugt setzt man Methylenchlorid ein.

25 Das zur Durchführung dieser Umsetzung benötigte Triethyloxoniumtetrafluoroborat ist kommerziell erhältlich. Man setzt ungefähr äquimolare Mengen von 2-Brom-4-methylthiazol und Triethyloxoniumtetrafluoroborat und pro Mol Ansatzgröße 0,5 bis 2 l Verdünnungsmittel ein. Die Reaktion führt man zweckmäßigerweise so durch, dass man das 2-Brom-4-methylthiazol vorzugsweise in dem Verdünnungsmittel vorlegt und dann das Triethyloxoniumtetrafluoroborat zudosiert. Man arbeitet im Allgemeinen bei 0 bis $+60^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei 15 bis 55°C . Besonders vorteilhaft ist es, die

30

Temperatur bei der Dosierung zwischen 20 und +30°C zu halten und dann beispielsweise auf ca. 50°C aufzuheizen und ½ bis 2 h nachreagieren zu lassen.

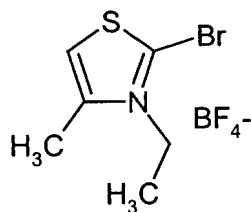
5 Die Aufarbeitung erfolgt nach allgemein bekannten Methoden der organischen Chemie. Eine bevorzugte Aufarbeitung nach Reaktion in Dichlormethan ist die Kristallisation durch Zugabe von wenig polaren aprotischen Verdünnungsmitteln wie beispielsweise tert.-Butylmethylether, Diethylether oder Hexan. Wenn gewünscht, kann das 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat in guter Ausbeute durch Umkristallisation aus Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder
10 Isopropanol oder anderen organischen Lösungsmitteln weiter gereinigt werden.

Die Umsetzungen der erfindungsgemäßen Verfahren können bei Normaldruck oder unter erhöhtem Druck durchgeführt werden. Vorzugsweise wird bei Normaldruck gearbeitet. Die Reaktionsdurchführung, Aufarbeitung und Isolierung der Reaktions-
15 produkte erfolgt, wenn nicht anders angegeben nach allgemein üblichen, bekannten Methoden.

Weitere Details gehen aus den nachfolgenden Beispielen hervor, ohne dass sich dadurch die Erfindung darauf beschränkt.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1



5

Zu einer Lösung von 117 g (0,58 mol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat in 400 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 110 g (0,60 mol) 2-Brom-4-methylthiazol so zugegeben, dass 30° C nicht überschritten werden. Nach beendeter Zugabe wird für 60 min. auf 50° C erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur vollständigen Kristallisation versetzt man die Reaktionsmischung mit 300 ml Methyl-*tert.*-butylether, saugt die Kristalle ab und kristallisiert anschließend aus Isopropanol um.

10

15 Ausbeute an 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat (BEMT): 140 g (80 %), weiße Kristalle.

Smp.: 184 °C.

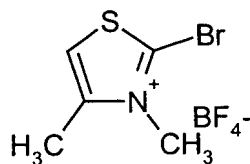
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,62 (s, 3H, CH₃ Thiazol), 3,95 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 8,05 (s, 1H, Thiazol).

20

¹³C-NMR (400 MHz, CH₃CN-*d*₃): δ = 13,9, 14,7, 50,0, 148,5, 123,4, 145,4.

MS (ESI⁺): *m/z* = 206 (⁷⁹Br), 208 (⁸¹Br).

Beispiel 2 a)



- 5 Zu einer Lösung von 1,25 g (8,42 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in 5 mL Dichlorethan werden bei Raumtemperatur 1,50 g (8,42 mmol) 2-Brom-4-methylthiazol zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird für 30 min. auf 50°C erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur vollständigen Kristallisation versetzt man die Reaktionsmischung mit ca. 20 mL Methyl-*tert.*-butylether und saugt
- 10 die Kristalle ab.

Ausbeute an 2-Brom-3-methyl-4-methyl-thiazol-tetrafluoroborat: 2,3 g (99 %), weiße Kristalle

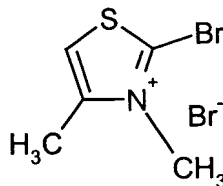
Smp.: 184 °C

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,56 (s, 3H, CH₃ Thiazol), 3,96 (s, 3H, CH₃), 8,03 (s, 1H, Thiazol).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CH₃CN- d_3): δ = 14,0, 39,3, 120,8, 144,8, 147,7.

MS (ESI⁺): m/z = 192 (^{79}Br), 194 (^{81}Br).

20 **Beispiel 2 b)**



- 25 Zu einer Lösung von 1,0g (5,62 mmol) 2-Brom-4-methylthiazol in 4,0 mL N,N-Dimethylformamid werden in einem Druckgefäß bei 25°C 5,33 g (56,2 mmol) Brommethan gegeben. Das Gefäß wird verschlossen und es wird auf 60°C erwärmt. Nach 12 h Rühren wird auf 25°C abgekühlt, und das Lösungsmittel wird im Vakuum

entfernt und dreimal mit Ethylacetat zum Entfernen letzter DMF-Spuren codestilliert.
Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute an 2-Brom-3-methyl-4-methyl-thiazol-tetrafluoroborat: 0,47 g (31 %),
5 weiße Kristalle

Smp.: 260°C (Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_3): δ = 2,63 (s, 3H, CH_3 Thiazol), 4,08 (s, 3H, CH_3),
7,98 (s, 1H, Thiazol).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_3): δ = 15,2, 40,4, 122,5, 147,6, 149,3.

10 MS (ESI^+): m/z = 192 (^{79}Br), 194 (^{81}Br).

Beispiel 2c

15 Zu einer Lösung von 1,5 g (8,42 mmol) 2-Brom-4-methyl-thiazol in 4,0 mL N,N-Di-
methylethylformamid werden bei 25°C in 0,5 mL N,N-Dimethylethylformamid gelöstes
Dimethylsulfat (0,53 g, 4,21 mmol) gegeben. Nach 3 h Rühren bei 25°C wird das
Lösungsmittel im Vakuum entfernt und dreimal mit Ethylacetat zum Entfernen
letzter DMF-Spuren codestilliert. Der Rückstand wird aus Isopropanol um-
kristallisiert.

20

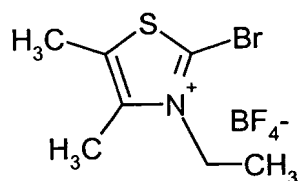
Ausbeute an Bis(2-Brom-3-methyl-4-methyl-thiazol)-sulfat: 0,85 g (21 %), weiße
Kristalle

Smp.: 149°C

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_3): δ = 2,65 (s, 3H, CH_3 Thiazol), 4,10 (s, 3H, CH_3),
7,98 (s, 1H, Thiazol).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_3): δ = 15,2, 40,2, 122,4, 146,8, 148,9.

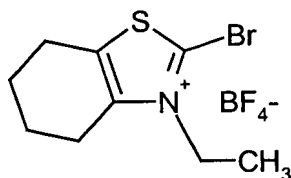
MS (ESI^+): m/z = 192 (^{79}Br), 194 (^{81}Br).

Beispiel 3

- 5 Zu einer Lösung von 6,53 g (0,03 mol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat in 50 mL Dichlorethan werden 6,0 g (0,03 mol) 2-Brom-3,4-dimethyl-1,3-thiazol gelöst in 25 mL Dichlorethan so zugetropft, dass 20°C nicht überschritten werden. Nach beendeter Zugabe wird für 1 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und das Produkt durch Zugabe von 1000 mL Methyl-tert-butylether zur Kristallisation gebracht und aus Isopropanol umkristallisiert.
- 10

Ausbeute an 2-Brom-3-ethyl-4,5-dimethyl-thiazol-tetrafluoroborat: 9,5 g (98 %), weiße Kristalle.

- 15 Smp.: 235 °C (Zersetzung).
¹H-NMR (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ = 1,40 (t, 3H, CH₃ CH₂CH₃), 2,45, 2,48 (2 x s, 3H, CH₃, Thiazol, 4,45 (q, 2H, CH₂CH₃).
¹³C-NMR (400 MHz, MeOH-d₃): δ = 11,5, 11,73, 12,46, 49,04, 134,21, 139,54, 142,99.
- 20 MS (GC/ESI⁺): m/z = 220 (⁷⁹Br), 222 (⁸¹Br)

Beispiel 4

- 25 Zu einer Lösung von 11,50 g (0,06 mol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat in 50 mL Dichlorethan werden 12, g (0,06 mol) 2-Brom-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol gelöst

in 25 mL Dichlorethan so zugetropft, dass 20°C nicht überschritten werden. Nach beendeter Zugabe wird für 1 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und das Produkt durch Zugabe von 1000 mL Methyl-tert.-butyl-ether zur Kristallisation gebracht und aus Isopropanol umkristallisiert.

5

Ausbeute an 2-Brom-3-ethyl-4, 5, 6, 7-tetrahydro-benzothiazol-tetrafluoroborat:
16,0 g (86 %), weiße Kristalle.

Smp.: 208°C.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 1,40 (s, 3H, CH₂CH₃), 1,75 – 2,00 (m, 4H, 2 x
10 CH₂), 2,80 (t, 2H, CH₂), 4,40 (q, 2H, CH₂CH₃).

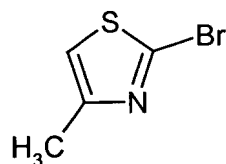
MS (GC/ESI⁺): m/z = 246 (⁷⁹Br), 248 (⁸¹Br)

15

Analog zu den Herstellungsbeispielen 1 bis 4 sowie entsprechend der allgemeinen Beschreibung des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens können beispielsweise auch die in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden.

Ausgangsstoffe der Formel (II)

Beispiel II-A



5

Bei 10°C werden unter Feuchtigkeitsausschluss 11,6 mol Bromwasserstoff in eine Lösung von 280 g (2,30 mol) Thiocyanato-propan-2-on in 4500 ml Dichlormethan so eingeleitet, dass 10°C nicht überschritten werden. Bromwasserstoff wurde dabei nach literaturbekannten Verfahren aus Brom und Tetralin erzeugt. In Abwandlung zur Literaturvorschrift wurde auf die Zugabe von katalytischen Mengen Eisen verzichtet und die Reaktionstemperatur zur Bromwasserstofferzeugung auf 40°C erhöht. Nachdem die Zugabe des Bromwasserstoffs abgeschlossen ist (ca. 6 h), wird 12 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das als Hydrobromid anfallende Produkt wird abgesaugt, mit 1500 ml Dichlormethan gewaschen und erneut in 3000 ml Dichlormethan suspendiert. Nun werden in einem 20 l-Glasreaktor bei 0°C 2500 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung unter kräftiger Durchmischung (9600 min⁻¹) so zugegeben, dass 5°C nicht überschritten werden. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei 30°C und 50 mbar am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird anschließend fraktionierend destilliert.

10

15

20

Ausbeute an 2-Brom-4-methylthiazol: 365 g (89 %), farblose Flüssigkeit

Sdp.: 51 °C (0,1 mbar)

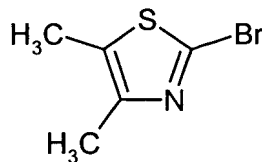
25

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,49 (s, 3H, CH₃), 6,85 (s, 1H, Thiazol).

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 17,25, 117,21, 134,90, 153,46.

MS (CI): (m/z) = M⁺ 179, C₄H₄BrNS: 178,05.

Beispiel II-B



In eine Lösung von 10,0 g (0,08 mol) 3-Thio-cyano-butan-2-on in 300 mL
5 Dichlormethan wird bei -30°C für 20 min. HBr eingeleitet und anschließend
innerhalb von 10 min. auf 0°C erwärmt. Dabei wird kontinuierlich HBr eingeleitet
und nach 90 min. auf Raumtemperatur erwärmt und parallel die Gaseinleitung
beendet. Nachdem ca. 10 h bei Raumtemperatur nachgerührt wurde, wird auf 0°C
10 gekühlt und mit einer verdünnten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung
neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und das
Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

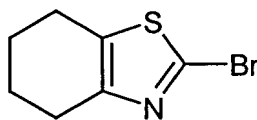
Ausbeute an 2-Brom-3,4-dimethyl-1,3-thiazol : 13,0 g (87,4 %), gelbes Öl.

MS (GC/ EI^+): $m/z = 192$ (M^+).

15 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,36$ (s, 3H, CH_3 Thiazol), 2,38 (s, 3H, CH_3
Thiazol).

^{13}C -NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{CN-d}_3$): $\delta = 11,25, 14,63, 130,23, 130,64, 148,74$.

Beispiel II-C

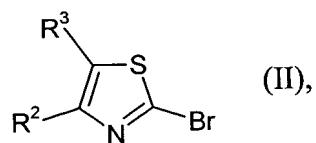


In eine Lösung von 12,02 g (77,41 mmol) 2-Thiocyano-cyclohexanon (siehe z. B. Ali
et al. 1981, J. Chem. Res. Miniprint 8, 2901-2927; Tanabe et al. 1994, Chem. Lett.
12, 2275-2278) in 300 mL Dichlormethan wird bei 0°C für 20 min. HBr eingeleitet
25 und anschließend innerhalb von 10 min. auf Raumtemperatur erwärmt und dabei
kontinuierlich HBr eingeleitet. Nach 30 min. wird die Gaseinleitung beendet.
Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt wurde, wird auf 0°C gekühlt

und mit einer verdünnten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

- 5 Ausbeute an 2-Brom-4, 5, 6, 7-tetrahydro-benzothiazol: 12,0 g (65,4 %), gelbes Öl.
MS (GC/CI): $m/z = 218$ (M^+)
 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.85$ (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (m, 2H).
 ^{13}C -NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{CN-d}_3$): $\delta = 22,75, 23,09, 23,40, 26,64, 132,34, 132,90, 150,94$.

10 Analog zu den Herstellungsbeispielen 1 bis 3 sowie entsprechend der allgemeinen Beschreibung des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens können beispielsweise auch die in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (II) hergestellt werden.

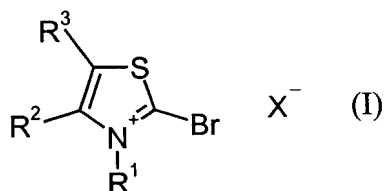
Tabelle 1: Beispiele für Verbindungen der Formel (II)

Bsp. Nr.	R ²	R ³
II-D	CH ₃	C ₂ H ₅
II-E	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -
II-F	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -
II-G	CH ₃	-(CH ₂) ₆ -
II-H	C ₂ H ₅	CH ₃
II-I	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
II-J	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -
II-K	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ -
II-L	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₅ -
II-M	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₆ -
II-N	n-C ₃ H ₇	H
II-O	n-C ₃ H ₇	CH ₃
II-P	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
II-Q	n-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₃ -
II-R	n-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₄ -
II-S	n-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₅ -
II-T	n-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₆ -
II-U	i-C ₃ H ₇	H
II-V	i-C ₃ H ₇	CH ₃
II-W	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
II-X	i-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₃ -
II-Y	i-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₄ -
II-Z	i-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₅ -
II-AA	i-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₆ -

Bsp. Nr.	R ²	R ³
II-AB	n-C ₄ H ₉	H
II-AC	n-C ₄ H ₉	CH ₃
II-AD	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
II-AE	n-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₃ -
II-AF	n-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₄ -
II-AG	n-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₅ -
II-AH	n-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₆ -
I-AI	s-C ₄ H ₉	H
II-AJ	s-C ₄ H ₉	CH ₃
II-AK	s-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
II-AL	s-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₃ -
II-AM	s-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₄ -
II-AN	s-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₅ -
II-AO	s-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₆ -
II-AP	t-C ₄ H ₉	H
II-AQ	t-C ₄ H ₉	CH ₃
II-AR	t-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
II-AS	t-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₃ -
II-AT	t-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₄ -
II-AU	t-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₅ -
II-AV	t-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₆ -

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher

R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht,

R^2 für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht, und

R^2 und R^3 auch gemeinsam für $-(\text{CH}_2)_n$ - stehen und

n für 3 oder 4 steht, und

X^- für Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Methansulfonat (Mesylat), Trifluormethansulfonat (Triflat), p-Toluolsulfonat (Tosylat), Tetrafluoroborat oder Hexafluorophosphat steht,

ausgenommen die Verbindung 2-Brom-3-ethyl-4-methyl-thiazolium-tetrafluoroborat.

2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht,

R^2 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder Isobutyl steht,

5

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht, und

X^- für Bromid, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Mesylat, Triflat, Tosylat, Tetrafluoroborat oder Hexafluorophosphat steht.

10

3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

15

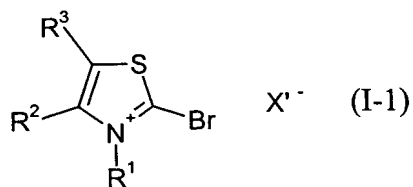
R^2 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl steht,

R^3 für Wasserstoff steht, und

20

X^- für Bromid, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat oder Tetrafluoroborat steht.

4. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (I-1)



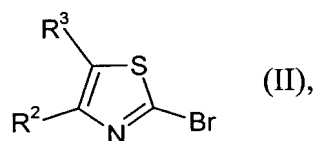
25

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 eine der in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben, und

X' für Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat oder p-Toluolsulfonat steht,

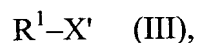
dadurch gekennzeichnet, dass man Bromthiazole der Formel (II)



in welcher

R^2 und R^3 die in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben,

mit Alkylierungsreagenzien der Formel (III)



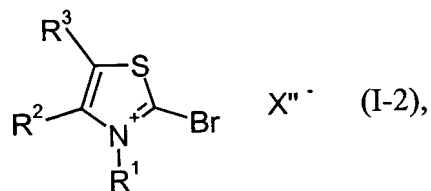
in welcher

R^1 die in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat, und

X' für Chlor, Brom, Iod, Sulfoxy, $\frac{1}{2}$ Äquivalent $-OSO_2O-$, Methylsulfonyloxy, Trifluorsulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

5. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (I-2)



in welcher

5

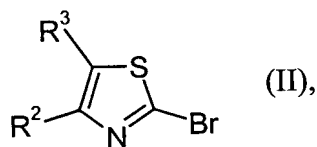
R^1 , R^2 und R^3 die in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben, und

X''^- für Tetrafluoroborat oder Hexafluorophosphat steht, dadurch gekennzeichnet, dass man

10

wenn man

(a) Bromthiazole der Formel (II)



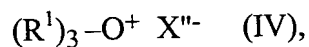
15

in welcher

R^2 und R^3 die in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben,

mit Alkylierungsreagenzien der Formel (IV)

20



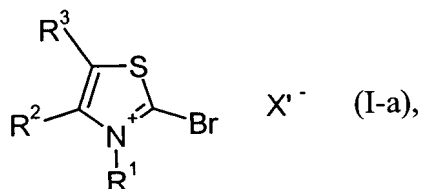
in welcher

R^1 und X''^- die in einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 angegebene Bedeutung haben,

25

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, oder dass man

(b) Verbindungen der Formel (I-1)

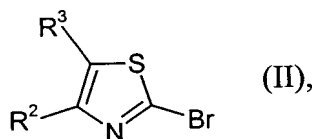


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und X'^- die in einem der Ansprüche 1 bis 3 und 4 angegebene
Bedeutung haben,

einsetzt und das Anion X'^- mit Tetrafluoroborwasserstoffsäure oder Hexafluorophosphorsäure gegen ein Anion X''^- austauscht.

6. Verbindungen der Formel (II)

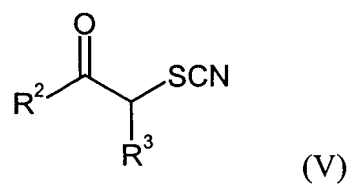


in welcher

R^2 und R^3 die in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben,

mit Ausnahme der Verbindungen 2-Brom-3-methylthiazol, 2-Brom-3,4-dimethylthiazol und 2-Brom-3ethylthiazol.

7. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen der Formel (II), dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (V)



in welcher

5

R^2 und R^3 eine der in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

mit Bromwasserstoff in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt und anschließend den Bromwasserstoff freisetzt.

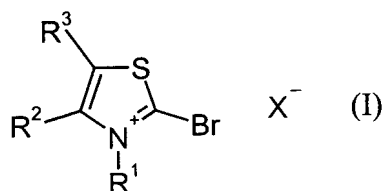
10

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) als Peptidkupplungsreagenzien.

Peptidkupplungsreagenzien und Verfahren zu deren Herstellung

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Bromthiazoliumsalze der Formel (I)



in welcher

R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht,

R^2 für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

R^3 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht, und

R^2 und R^3 auch gemeinsam für $-(\text{CH}_2)_n-$ stehen und

n für 3 oder 4 steht, und

X^- für Chlorid, Bromid, Iodid, Hydrogensulfat, $\frac{1}{2}$ Äquivalent Sulfat, Methansulfonat (Mesylat), Trifluormethansulfonat (Triflat), p-Toluolsulfonat (Tosylat), Tetrafluoroborat oder Hexafluorophosphat steht,

sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung als Peptidkupplungsreagenzien und Zwischenprodukte zur Herstellung dieser Verbindungen.